Parijs 1972

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Année 1972 — THÈSE — Nº

60

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Chantal DENERY - CABANIS
Née le 3 novembre 1942 à SAIGON (Cochinchine)
Interne au C.H.R. d'Orléans

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

NOUVEL ESSAI THERAPEUTIQUE

DANS LES MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES

LES IMMUNODEPRESSEURS

Président : Monsieur P MAURICE Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL - DIEU

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Chantal DENERY - CABANIS
Née le 3 novembre 1942 à SAIGON (Cochinchine)
Interne au C.H.R. d'Orléans

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

NOUVEL ESSAI THERAPEUTIQUE

DANS LES MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES

LES IMMUNODEPRESSEURS

Président : Monsieur P MAURICE **Professeur**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Cette thèse est dédiée à la mémoire du Professeur Jean LENEGRE et du Professeur Agrégé Jean HIMBERT qui furent nos Maitres.

En souvenir de l'acuité de leurs intelligences, de la profondeur de leurs vues.

Et en témoignage de la résonnance qu'a eue pour nous l'étendue de leurs qualités humaines.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0016

A MES PARENTS

A MON MARI

A OLIVIER, GREGOIRE, & LAURENCE

A TOUS LES MIENS

Nous avons toujours trouvé près
d'eux aide et réconfort

Que ce travail leur témoigne
notre affection.

A Monsieur le Professeur P. MAURICE

Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage
de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. BARRILLON

Médecin des Hôpitaux

Il nous a guidé dans ce travail.

Qu'il soit remercié de la bienveillance de son accueil et de la justesse de ses conseils.

En témoignage de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur J. NORY.

Chef du service de Cardiologie du CHR d'Orléans.

Nous lui devons notre orientation.

Quotidiennement pendant ces années d'internat, il nous a enseigné l'exigence de la précision diagnostique, du perfectionnement des connaissances.

Nous le remercions de la confiance et du soutien qu'il nous a toujours témoignés.

Nous l'assurons de notre fidélité affectueuse et respectueuse.

A Monsieur le Docteur N. GOFSTEIN

Assistant du service de Cardiologie du CHR d'Orléans.

Il a inspiré cette thèse.

Nous avons apprécié la richesse et l'étendue de son savoir, qu'il a bien voulu nous transmettre en maitre patient et exigent.

Nous lui savons gré de l'amitié qu'il nous a témoignée et lui exprimons notre affectueuse et respectueuse admiration.

A Monsieur le Pr. Ag. C. JEZEQUEL

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur J. BESSE.

Ils nous ont appris et aidé à supporter l'épreuve.

Qu'ils en soient remerciés.

INTRODUCTION

A - Première partie : LES MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES

I - HISTORIQUE

II - RAPPEL CLINIQUE ET EVOLUTION SPONTANEE OU TRAITEE PAR DES MEDICATIONS SYMPTOMATIQUES

III - CONCEPTION ETIOPATHOGENIQUE

IV - HYPOTHESE IMMUNOLOGIQUE

V - LES IMMUNODEPRESSEURS

B - Deuxième partie : OBSERVATION & DISCUSSION

I - OBSERVATIONS

II - ANALYSE DES OBSERVATIONS

III - DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

A - PREMIERE PARTIE

LES MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES

NON OBSTRUCTIVES

I - HISTORIQUE -

Les insuffisances cardiaques par atteinte primitive du myocarde sont connues de longue date. Elles sont évoquées en effet dès 1901 par Josserand et Gallavardin qui les appellent "myocardites subaigues interstitielles".

Mais c'est en 1925 que Laubry et Walser font la description princeps de ce qu'ils nomment "la myocardie".

Succédant à l'étape clinique, l'étape anatomo-pathologique se dessine en 1944 et Von Glahn est le premier à rapporter dix observations anatomo-cliniques de cette hypertrophie cardiaque.

Actuellement c'est au microscope électronique que l'on demande la description et l'explication de cette maladie myocardique apparemment primitive.

II - RAPPEL CLINIQUE ET EVOLUTION SPONTANEE OU TRAITEE PAR DES MEDICATIONS SYMPTOMATIQUES.

D'abord tenues pour rares, ces atteintes myocardiques primitives ont vu leur fréquence croître, bien que l'exacte appréciation de leur incidence, soit rendue difficile par la richesse terminologique (15-30). Dans nos pays tempérés leur fréquence est loin d'être négligeable, puisqu'elle représente, pour DEMANGE (8), 1,8 % de l'ensemble des cardiopathies, 2,50% à la clinique des Maladies Cardio-Vasculaires de Lyon (35). La nette prédominance masculine est constamment retrouvée, cinq hommes pour une femme, ainsi que le jeune âge des malades, souvent inférieur à 40 ans.

La symptomatologie est désormais bien connue (22-24-36), regroupant après une période plus ou moins longue de cardiomégalie isolée : des signes d'insuffisance cardiaque congestive le plus souvent bi-ventriculaire, des troubles du rythme et des accidents thrombo-emboliques.

Le signe d'appel le plus fréquent est la dyspnée, dyspnée d'effort tout d'abord, puis bientôt dyspnée de décubitus avec paroxysmes nocturnes. Sont également fréquentes les douleurs thoraciques, les palpitations et les syncopes. Enfin c'est souvent une insuffisance cardiaque globale qui dès la première consultation amène le malade.

L'examen trouve de façon constante, une tachycardie régulière, un bruit de galop souvent proto-diastolique, bien détaché des bruits du coeur, parfois pré-systolique ou encore les deux associés, un souffle systolique de pointe d'insuffisance mitrale ou tricuspidienne fonctionnelle. Les signes périphériques de l'insuffisance cardiaque viennent compléter le tableau.

A la radiographie, on note une dilatation des cavités cardiaques, parfois considérable, prédominant sur le ventricule gauche, l'oreillette gauche, auquel s'associe un débord droit. A la scopie, l'ombre cardiaque est immobile, sa contractilité globale est médiocre.

L'Electrocardiogramme (17-24-36), très fréquemment anormal, montre différemment associés : une tachycardie sinusale avec ou sans extra systoles auriculaires ou ventriculaires - un bloc auriculo-ventriculaire, incomplet, rarement complet - une déviation axiale gauche de QRS - un bas voltage des complexes - une HVG, une HAG - des troubles de la conduction intra-ventriculaire : bloc gauche complet ou incomplet, hemi-bloc gauche - parfois des ondes Q évocatrices de nécrose myocardique - enfin des troubles de la repolarisation ventriculaire, avec onde T aplatie ou négative.

Les explorations complémentaires aident au diagnostic positif et différentiel. Les cathétérismes droit et gauche révèlent la chute du débit cardiaque ainsi que l'élévation des pressions dans les cavités cardiaques. L'Angiocardiographie dessine la dilatation des cavités cardiaques. Quant à la coronarographie, elle vise essentiellement à éliminer une cardiopathie par arthérosclérose coronarienne et montre un réseau artériel grêle, mais régulier, en "arbre mort".

L'évolution de ces myocardiopathies, après le premier épisode d'insuffisance cardiaque est particulièrement sévère. En effet après un temps plus ou moins long de cardiomégalie isolée, le plus souvent par poussées de moins en moins sensibles au traitement, elles s'acheminent vers l'insuffisance cardiaque globale irréductible et la mort. Divers accidents peuvent émailler l'évolution : troubles du rythme et complications thrombo-emboliques ; la survenue d'une mort subite est toujours à redouter. Le pronostic est extrêmement sévère, puisque pour DEMANGE (8) , la survie s'étend de un mois à sept ans, la moyenne étant de deux ans et demi. Des études récentes (25) à la Clinique Cardiologique de l'Hôpital Boucicaut ont montré que la durée de survie dépend du degré de l'insuffisance cardiaque. Elle est de quatre ans quand existe

une dyspnée d'effort, de deux ans en cas d'insuffisance cardiaque gauche avec galop, de un an en cas d'insuffisance cardiaque globale et de six mois quand le rapport cardio-thoracique est supérieur à 0, 60.

Les patients dont l'évolution a été ainsi suivie, étaient soumis à des traitements symptomatiques diurétiques et digitaliques. Certains d'entre eux étaient traités par les Corticoïdes. On a pu ainsi montrer (25) que ces derniers induisaient des rémissions durables et de bonne qualité ; le volume cardiaque, en particulier, diminue souvent de façon importante. Par contre, il ne semble pas que la durée de survie des patients traités par les Corticoïdes soit supérieure à celle des patients traités symptomatiquement ; au contraire cette survie semble écourtée lors des traitements hormonaux;

Cette étude sera donc fort utile pour juger de l'avantage éventuel du traitement immuno-dépresseur.

III - CONCEPTIONS ETIO-PATHOGENIQUES -

La pathogénie et l'étiologie des myocardiopathies dites primitives sont encore inconnues. De nombreux travaux s'attachent actuellement à les faire sortir de leur cadre d'attente.

On sait que le trouble primitif est une atteinte de la contractilité et de l'élasticité de la fibre myocardique ; mais en définitive cette atteinte ne semble pas différer de celle qui accompagne les insuffisances cardiaques d'étiologie déterminée. Quant aux perturbations du métabolisme énergétique (captation, transformation, utilisation de l'énergie), elles n'ont aucune spécificité.

De l'étude anatomo-pathologique (8) que précisent récemment les données de la microscopie électronique (21) naissent divers enseignements. En effet, dans certaines observations, la dégénérescence fibreuse du muscle cardiaque, localisée ou généralisée, est la lésion caractéristique ; peuvent parfois s'y associer des lésions inflammatoires, évoquant un contexte infectieux ou allergique. Bine souvent par contre une hypertrophie cardiaque pure et solitaire ne donne aucune orientation. Pour préciser ces notions, il serait certainement précieux de pouvoir étudier la fibre myocardique à l'échelle ultra structurale, mais la difficulté de cette étude réside dans le fait que le tissu doit être prélevé et fixé in vivo et qu'il faut donc recourir à la biopsie myocardique, encore peu usitée.

En l'absence de lésions spécifiques permettant d'identifier l'origine de ces cardiopathies, on a évoqué la responsabilité de divers facteurs (4-30-37). Tout d'abord certains auteurs ont pensé à un facteur génétique devant l'existence de formes familiales de la maladie ; mais en fait aucune preuve de la transmission autosomique ou hétérosomique de la maladie n'a pu être donnée. La responsabilité de certains troubles métaboliques a été retenue : hypokaliémie, acidose métabolique. Les troubles nutritionnels, et en particulier l'avitaminose B1, entraînent chez l'homme une insuffisance cardiaque congestive, régressive sous l'effet du traitement substitutif ; toutefois, l'incidence de ces

carences est surtout nette dans les pays pauvres ; dans nos pays, les perturbations de la pyruvicémie, stigmate biologique de cette carence, ne sont habituellement pas observées. On a beaucoup insisté récemment sur le rôle de certains toxiques et de l'alcool en premier lieu qui détermine chez l'animal d'expérience une insuffisance cardiaque avec dilatation des cavités cardiaques. Chez l'homme, il est possible que l'alcool, par les perturbations des synthèses enzymatiques qu'il induit soit la cause d'atteinte du muscle cardiaque, mais on n'en peut apporter la preuve formelle. Cependant, la fréquence de l'intoxication éthylique chez les patients porteurs de myocardiopathie est remarquable.

La présence de lésions inflammatoires myocardiques à l'autopsie d'un nombre non négligeable de patients porteurs de myocardiopathies, amène à envisager le rôle éventuel d'un processus inflammatoire aigu ou chronique, essentiellement d'origine virale (37 - 42). Expérimentalement, il est possible de produire chez la souris une myocardite aigue par inoculation de virus coxsakies ou de réovirus. La présence du virus à l'intérieur des cellules myocardiques a été mise en évidence grâce à la méthode de l'immunofluorescence. Ces virus provoquent la formation de foyers de nécrose myocardique plus ou moins étendus. Quel est le devenir de ces plages de nécrose ? Evoluant vers la fibrose, sont-elles capables de causer une insuffisance cardiaque secondaire ? Cela n'est pas encore prouvé. Chez l'homme une affection virale pourrait probablement être la cause d'une myocardite évoluant progressivement vers la fibrose. Dans quelques cas (42) ont été pratiqués, lors d'épisodes fébriles avec douleur thoracique, des dosages sérologiques d'anticorps anti-virus : puis devant la posivité de ces dosages on a procédé quelques semaines plus tard à une biopsie du myocarde : ce dernier était alors le siège de lésions de fibrose. Toutefois, il n'apparait pas que l'on ait encore trouvé de particule virale à l'intérieur de la cellule myocardique : en l'absence de cette preuve absolue on ne peut affirmer la responsabilité du virus. Ces quelques résultats ouvrent pourtant une nouvelle voie de recherches ; il est certain que la biopsie myocardique une fois maitrisées les difficultés techniques, permettait des études fructueuses, tant immunologiques que chimiques. En tout état de cause, l'enquête sérélogique d'affections virales (Rickettsioses, Grippe, Coxsakies, Echo...) doit faire systématiquement partie du bilan des myocardiopathies primitives.

A la lumière de toutes ces données, on pense actuellement que la myocardiopathie non obstructive primitive est un cadre d'attente, expression anatomoclinique commune de processus pathologiques divers. Le mécanisme commun d'agression du myocarde pourrait alors être la réponse d'auto-immunisation du muscle cardiaque. Ainsi naît la théorie des myocardiopathies auto-immunes.

IV - HYPOTHESE IMMUNOLOGIQUE -

Le concept de maladie auto-immune (6 - 33) a été envisagé pour la première fois par Donath et Landsteiner en 1904 dans l'hémoglobinurie "a frigore". Il trouve actuellement un regain d'intérêt avec le développement des méthodes immunologiques. Ce concept implique une réaction immunologique de l'organisme contre ses propres constituants par rupture de la tolérance immunitaire. Pour expliquer cette auto-immunisation, qui va contre les lois d'immunologie générale, il faut admettre qu'apparait, soit un trouble portant sur les cellules immuno-compétentes (c'est le cas des affections malignes du tissu lymphoréticulaire), entraînant la libération des "clones interdits", soit une modification structurale des constituants normaux de l'organisme sous l'action d'une agression, microbienne par exemple ; les prothéines de structure deviennent alors les auto-antigènes et on assiste à une réaction immunitaire croisée contre les propres constituants de l'organisme.

La réponse immunitaire se manifeste soit par la formation d'anticorps circulants actifs contre les auto-antigènes de l'organisme, soit par une réaction cellulaire pure, sans anti-corps circulants, dite d'hypersensibilité retardée. Dans l'auto-immunisation, il semble que les deux mécanismes s'associent fréquemment. Le tissu lymphoplasmocytaire joue dans ces réactions un rôle primordial, d'une part en secrétant les anti-corps, d'autre part comme agent de l'hypersensibilité retardée.

Les critères qui permettent de définir les maladies auto-immunes sont encore très discutés ; il ne semble pas que l'on puisse exiger la mise en évidence d'anti-corps dans le sérum, ni à la surface des cellules lésées ; en effet la réponse d'hypersensibilité retardée ne s'accompagne pas d'anti-corps circulants ; par ailleurs, les anti-corps peuvent n'être que les témoins de la maladie myocardique sans en être aucunement les responsables. On ne peut retenir non plus la caractérisation et l'isolement de l'anti-gêne responsable, ni même la reproduction expérimentale du syndrôme chez l'animal avec élaboration d'anti-corps et lésions anatomiques identiques à celle de la maladie humaine.

Quant aux critères étiologiques, tirés de l'absence de toute autre cause, ils sont en définitive peu satisfaisants. Il est préférable de s'en rapporter à des critères anatomiques, en particulier à l'existence d'infiltrats lymphocytaires diffus ou de véritables follicules lymphoïdes avec ou sans plasmocytes, à des critères biologiques : hypergammaglobulinémie, mais il s'agit là d'un test d'inflammation, diminution du taux du complément, conséquence de sa fixation sur la réaction anti-gênes-anti-corps.

L'hypothèse d'une pathologie immune du myocarde a pris ses racines dans les travaux de Brokman en 1937 : ce dernier mit en effet en évidence par la méthode de fixation du complément, des Anti-corps-anti-coeur dans le sérum d'enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu. Ces études furent reprises ensuite successivement par Cavelti, Kaplan (28) et Halpern par la méthode d'immuno-fluorescence. La place des Anti-corps-Anti-coeur dans la pathologie cardiaque s'élargit ensuite grâce aux travaux de Dressler sur l'infarctus du myocarde et de Kaplan sur la chirurgie cardiaque.

Ces études prouvaient l'existence dans le tissu cardiaque, de sites anti-géniques (11-28). L'expérimentation, reproduction d'Anti-corps par injection à l'animal de matériel iso ou hétérologue, et les études cytologiques en microscopie électronique de tissu marqué par immuno-fluorescence, ont mis en évidence deux types d'Anti-gênes cardiaques : l'un, spécifique, trouvé dans les espaces intermyofibrillaires des cellules myocardiques, l'autre, commun au coeur et au muscle, situé dans le sarcolème et les espaces sous-sarcolémiques (certains auteurs pensent que les prothéines contractiles, en particulier la myosine, seraient le support de cette antigénicité cardiaque) (11).

C'est sur la base de ces données immunologiques que quelques chercheurs essayèrent d'élucider la pathogénie des myocardiopathies "idiopathiques". Fletcher (13) en particulier en 1968 rechercha par immuno-fluorescence, des Auto-Anti-Corps, d'une part chez 34 sujets suivis pour une myocardiopathie idiopathique, d'autre part chez 71 sujets indemnes de toute cardippathie rhumatismale, d'affection maligne, de dysglobulinémie, d'infection aigue ou chronique; par ailleurs, il avait éliminé toute étiologie virale aux myocardiopathies. Les

dosages ne montrèrent aucune différence significative entre les deux groupes : 9 des 34 sujets porteurs d'une myocardiopathie et 15 des 71 sujets à coeur présumé sain avaient dans leur sérum des Auto-Anti-Corps. En conclusion, l'auteur convenait toutefois qu'il ne pouvait éliminer une étiologie immunologique à l'affection : le processus pathogène pouvait être bien antérieur à la date des dosages et les tests s'être négativés.

Les résultats obtenus par Camp (7) sont très comparables à ceux de Fleckter. L'étude portait alors sur 33 sujets atteints de myocardiopathies chez 12 % d'entre eux on trouva des auto-anti-corps, donc dans un pourcentage plus élevé que chez les sujets sains (4 %), mais pourtant beaucoup plus faible qu'au cours d'autres cardiopathies, rhumatismales par exemple (63,4 %). Camp, comme Fletcher, pense néanmoins que les anti-corps, peut-être présents initialement disparaissent ensuite rapidement.

Sanders a apporté la preuve de la fixation des anti-corps sur le muscle cardiaque en étudiant ce dernier chez 9 patients morts de myocardiopathie idiopathique et 16 autres indemnes de cardiopathie. Les fragments de la paroi ventriculaire furent préparés par la méthode de fluorescence de Coons "direct", pour y étudier la concentration en gamma-globulines liées aux prothéines cardiaques. Sur 5 des coeurs porteurs d'une myocardiopathie, la fluorescence était nette, le lieu priviligié de fixation des gamma-globulines étant le sarcolème et les espaces sous-sarcolémiques : 2 seulement des coeurs témoins montraient des traces de matériel fixé autour des fibres. La différence entre les deux groupes semble donc significative.

D'autres arguments viendraient étayer la thèse de maladie auto-immune. Ce sont tout d'abord les observations anatomiques : existence d'infiltrats lymphocytaires, d'aspect parfois même granulomateux trouvés à l'autopsie de certains malades. Ce sont ensuite des résultats expérimentaux : Kaplan d'une part, et Davies à Jérusalem d'autre part, ont obtenu une immunisation en injectant à l'animal des extraits de myocarde avec ou sans adjuvant de Freund. La réponse était, tantôt d'ordre humorale avec apparition d'anti-corps, tantôt pure-

ment myocardique avec création de lésions cellulaires aux quelles correspondaient des altérations électrocardiographiques ; rarement les deux types de réponse étaient associées.

On voit ainsi que dans la majorité des cas, les enseignements retirés de ces études sont encore purement spéculatifs et ne peuvent servir que de base de travail.

Si toutefois, on admet la possibilité d'un mécanisme auto-immun aux myocardiopathies, il est logique d'essayer de leur appliquer un traitement immuno-dépresseur.

V - LES IMMUNODEPRESSEURS -

"L'immunodépression peut être définie comme un état au cours duquel se trouve entravée, voir abolie, l'aptitude de l'individu à élaborer une réaction immunologique, caractérisée, soit par la synthèse des anticorps soit par une allergie de type cellulaire, en réponse à une stimulation anti-génique". (B. HALPERN.23.).

La diminution de la réponse immunologique peut être limitée à un seul anti-gêne ou à un groupe particulier d'anti-gênes, mais le plus souvent elle n'est pas spécifique. Les facteurs d'immuno-dépression sont nombreux, certains sont physiologiques : grossesse, d'autres pathologiques : hypogammaglobulinémie ou tumeurs des organes lymphoïdes, enfin depuis quelques années, en particulier depuis l'emploi des gaz de combat durant la dernière guerre mondiale, on connait l'effet de certains produits chimiques sur les organes lymphoïdes. Parmi ses substances chimiques, ce sont actuellement les drogues dites "anti-métabolites" qui sont les plus employées dans les maladies auto-immunes. Elles agissent sur la synthèse des acides nucléïques, donc des protéïnes et en particulier des immunoglobulines, en se substituant par un phénomène de compétition à un constituant normal de l'ADN ou de l'ARN.

Les anti-purines, qui nous intéressent plus spécialement, sont des bases puriques discrètement modifiées par rapport aux bases puriques normales ; elles s'intègrent dans les chaînes de synthèse des acides nucléïques mais les acides nucléïques ainsi formés donnent naissance à un métabolisme dévié. Les corps employés sont la 6-mercaptopurine et des dérivés (Azathioprine) ou la 6 - thioguanine.

Les immunodépresseurs agissent sur les trois types de réactions immunitaires : secrétion d'anti-corps, hypersensibilité retardée, immunité de rejet ; de plus, ils ont une action anti-inflammatoire. Le mécanisme de leur action est complexe ; ils interviennent probablement dans la capture de l'anti-gêne, puis limitent ensuite la transmission de l'information immunologique aux cellules immunocompétentes , enfin ils agissent directement

sur le lymphocyte avant la phase de division cellulaire (32). ON insiste en dernier lieu sur l'induction d'une tolérence immunitaire, c'est-à-dire d'une inhibition de la réponse spécifique vis à vis d'un anti-gêne (5). Le mode d'action de ces drogues explique d'une part l'importance de la date d'administration de l'immunodépresseur au cours du processus immunitaire (10) : en effet l'immunodépression est surtout nette lors de la réponse primaire, c'est-à-dire lors du premier contact avec l'anti-gêne, et dans les 48 heures qui suivent ce premier contact ; toutefois les anti-purines semblent avoir également un effet sur les réponses secondaires mais à fortes doses et en prescription prolongée. D'autre part la toxicité des produits découle directement du mécanisme de leur action. Les accidents hématologiques sont dûs à l'atrophie du tissu lymphoïde et à la dépression de l'activité médullaire qui est en même temps un gage de l'activité de la thérapeutique. Ce risque nécessite une surveillance hématologique systématique. L'action est particulièrement nette sur la lignée blanche avec apparition d'une leucopénie ; les plaquettes peuvent également diminuer précocément de façon importante, l'anémie est plus rare et plus tardive : les aplasies médullaires sont peu fréquentes et ne s'observent que lorsque les signes d'alarme périphériques ont été négligés. En fait les anti-purines ont une action assez spécifiquement anti-lymphocytaire et touchent peu les autres lignées. Les accidents infectieux microbiens ou viraux dûs à la dépression des défenses immunitaires sont une complication particulièrement sévère, qu'il faut savoir prévenir par une antibiothérapie systématique à large spectre. Quant aux accidents digestifs, ils sont en général discrets, limités à une anorexie. Il semble d'ailleurs que l'on puisse limiter considérablement le risque d'accidents toxiques en administrant de faibles doses, de façon répétée.

Enfin on s'intéresse depuis peu aux effets cyto-génétiques des immunodépresseurs (5.10.19). En effet, expérimentalement, ils provoquent des aberrations chromosomiques dans les cellules en culture et in vivo chez la souris des anomalies chromosomiques ainsi qu'un effet tératogène. Aussi semble-t-il plus prudent de soumettre les malades de sexe féminin à des médications anti-conceptionnelles avant d'entreprendre le traitement et d'éviter la procréation chez l'homme pendant le traitement et deux ou trois mois après l'arrêt du traitement. A plus lointaine échéance, les abbrrations chromosbmiques

semblent atteindre aussi bien les cellules somatiques que les cellules reproductrices, mais il faudrait comparer les caryotypes des malades traités et ceux des malades non traités car les maladies auto-immunes sont par elles-mêmes source d'aberration chromosomique. Quant au risque cancérigène, s'il semble prouvé chez la souris, nous manquons encore de recul chez l'homme pour en juger.

La conduite du traitement comporte deux phases : une phase d'attaque de 6 mois que suit une phase d'entretien. Pendant la durée du traitement, il faut insister sur l'importance du repos strict au lit pendant environ vingt heures sur vingt-quatre ; ceci semble être un élément essentiel. Avant l'institution du traitement on pratiquera un bilan biologique qui, outre une numération formule sanguine de référence, comportera un bilan hépatique et un bilan rénal : en effet c'est dans le foie que l'immuno-dépresseur est transformé en métabolites actifs, le bon état de la fonction hépatique est donc très important. Par contre, il ne semble pas que l'altération des fonctions rénales risque d'accroître la toxicité de la substance immunodépressive.

Le produit employé est un dérivé hétérocyclique de la 6-mercaptopurine, l'AZATHIOPRINE. Le traitement d'attaque, d'une durée de 6 mois comporte :

- AZATHIOPRINE : 2 à 3 mg par kilo de poids
- DELTA-CORTISONE : 1 mg par kilo de poids, cette dose sera progressivement réduite pour atteindre 15 mg par 24 heures au bout de 6 mois.
- ANTI-BIOTIQUE à large spectre afin de prévenir les complications infectieuses.

On adjoint à ces prescriptions : un régime sans sel strict, une thérapeutique potassique, un protecteur de la muqueuse gastrique ; diurétiques et toni-cardiaques, généralement employés au paravent seront poursuivis.

Pendant le traitement d'entretien

- l'AZATHIOPRINE est poursuivie aux mêmes doses
- la DELTA-CORTISONE est prescrite à raison de 15 à 20 mg par 24 heures.

- les autres thérapeutiques ne sont pas modifiées.

La surveillance hématologique doit être rigoureuse pendant toute la durée du traitement ; on doit pratiquer une numération-formule tous les huit jours en début de traitement, tous les quinze jours ensuite. La chute des leucocytes au-dessous de 3.000 par mm3 ou des plaquettes au-dessous de 100.000 par mm3 doit entrainer une diminution des doses, parfois même un arrêt du traitement car les risques d'aplasie médullaire sont grands.

C'est l'application de ce traitement chez cinq malades porteurs de myocardiopathie primitive dont traitera la deuxième partie de ce travail.

Pendant le temps de l'observation (Mai 1969 - Avril 1971) sont entrés dans le service du Professeur LENEGRE.

- 55 Hommes
- 12 Femmes

porteurs d'une cardiomyopathie primitive non obstructive

Huit traitements par immuno-dépresseurs ont été entrepris uniquement chez des hommes.

Les âges des malades étaient les suivants :
36 ans, 13 ans, 42 ans, 17 ans, 60 ans, 41 ans, 37 ans, 15 ans.

Sur ces huit malades :

- 2 ont été perdus de vue après l'institution du traitement.
- 1 après 6 mois de traitement
- 5 ont pu être suivis régulièrement depuis le début du traitement.

Parmi les 5 malades dont l'évolution a pu être suivie :

- 3 sont morts subitement ; une autopsie a pu être pratiquée
- 1 a bénéficié d'un résultat excellent
- 1 est dans un état stationnaire

Le temps d'observation est de :

- observation n° 1 : 22 mois

- observation n° 5 : 9 mois

- observation n° 4 : 6 mois

- observations n°2,3 : 1 mois

OBSERVATIONS -

Observation n° 1 : PIC.... Pierre, 37 ans.

Monsieur PIC..., Surveillant de fabrication dans une sucrerie, consulte son Médecin traitant pour la première fois en Mars 1969 lors d'un épisode fébrile avec frissons, courbatures, toux et expectoration. L'examen révèle alors l'existence d'un rythme cardiaque irrégulier et le patient est adressé à un cardiologue pour bilan. Dès cette première consultation, et bien que le malade ne se plaigne d'aucune manifestation fonctionnelle, on note une tachycardie, un rythme à 3 temps évocant un galop, en scopie l'existence d'un gros coeur peu battant, et à l'électrocardiogramme, outre une tachycardie sinusale et des extra-systoles ventriculaires, une hypertrohpie auriculaire gauche, une hypertrophie ventriculaire gauche mineure, des troubles diffus de la repolarisation. Cet ensemble de signes, cliniques, scopiques et électriques, amènent à suspecter la présence d'une myocardiopathie, mais devant l'absence de tout signe d'insuffisance cardiaque périphérique, on se contente de prescrire un traitement anti-biotique banal et de conseiller une surveillance régulière de l'état cardio-vasculaire.

Un mois plus tard, au cours de nouveaux accès fébriles à 39°, apparait une dyspnée d'effort, des crises dyspnéïques paroxystiques nocturnes avec toux quinteuse, des douleurs abdominales et une oligurie. Mr. PIC... est alors obligé de cesser son travail et est hospitalisé au C.H.R. d'Orléans. Cette fois les signes d'une insuffisance cardiaque périphérique globale sont patents, associant une hépato-splénomégalie avec turgescence veineuse jugulaire et reflux hépato-jugulaire un sub-ictère, des oedèmes des membres inférieurs et une oligurie , tachycardie, galop, cardiomégalie et perturbations de l'électrocardiogramme, déjà constatés dès le premier examen, viennent compléter le tableau de cette insuffisance cardiaque, sans cause immédiatement décelable, et après avoir institué un régime désodé strict, un traitement diurétique par le Furosémide, on dirige le malade rapidement dans le service du Pr. LENEGRE, à la clinique cardiologique de l'Hôpital Boucicaut, afin qu'y soient pratiquées des investigations complémentaires :

L'examen clinique montre à ce moment :

- à la palpation : un choc de pointe étalé, un signe de Harzer,
- à l'auscultation : un rythme régulier de 110/mn, un galop protodiastolique, un souffle systolique de pointe 1/10 irradiant dans l'aisselle ;
- les pouls périphériques sont tous bien perçus, la tension artérielle est de 14 -11.
- les signes périphériques de l'Insuffisance cardiaque globale sont notés râles crépitants des deux bases pulmonaires, hépatomégalie à 3 travers de doigt avec reflux hépato-jugulaire, discrète lame d'ascite, mais les oedèmes des membres inférieurs ont disparu.

En Scopie :

- le coeur est globalement augmenté de volume (rapport cardio-thoracique : 0, 60) avec débord droit.
- L'arc moyen gauche est convexe.
- L'arc inférieur gauche très allongé (++ à +++) immobile, atteignant la paroi thoracique, plonge sous le diaphragme.
- les artères pulmonaires sont dilatées.
- la transparence pulmonaire diminuée avec flou des bords cardiaques, les culs de sac pleuraux sont comblés.

Les signes électrocardiographiques sont :

- une tachycardie sinusale de 120/mn. avec des extra-systoles ventriculaires.
- l'axe de QRS est à - 60° - la durée de QRS 9/100s P = 12/100s 1, 5 mm en D2 - diphasique en V1 -
- PR = 16/100s.
- en standard et unipolaire des membres : aspect q1S2S3 et q en AVL. L'onde T est négative en AVL plate en D1.
- en précordiales : en V1 rSr', déflexion intrinsécoïde 0, 06s, de V1 à V4, en V6 déflexion intrinsécoïde : 0, 03s avec onde q ; Sv1 + Rv6 = 37 mm, les ondes T sont négatives en V5, plates en V6. V7.

Au total il y a donc : une tachycardie sinusale avec Extrasystoles ventriculaires, une hemi-bloc gauche antérieur, un bloc incomplet droit, une hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauche, des troubles de la repolarisation.

L'interrogatoire soigneux fait préciser les antécédents tout d'abord familiaux du malade : mort subite du père à l'âge de 57 ans, puis personnels : il n'y a aucun antécédent d'affection streptococcique, mais un Paludisme après le retour du service militaire effectué en Algèrie : il n'y a pas d'hypertension, ni de douleur cardiaque, par contre, la cardiomégalie est connue depuis l'enfance, constatée à nouveau au moment du service militaire, mais jusqu'à présent parfaitement muette. Une intoxication éxogène est certaine (1 l. de vin/24 heures).

Au terme de ce premier bilan, les diagnostics évoqués chez ce patient porteur d'une insuffisance cardiaque globale d'emblée, d'apparition récente et sans cause immédiatement décelable, sont ceux de :

- myopéricardite virale, car le début est fébrile

ou - myocardiopathie primitive qu'appuie la pré-existence d'une cardiomégalie de longue date.

Le bilan étiologique est entrepris, mais réduit au minimum en raison de l'état précaire du patient. Les réactions sérologiques virales sont négatives pour la Toxoplasmose, les Rickettsioses et néo-rickettsioses, la Leptospirose et les affections à Coxsakie ; la fibrine est à 4,40 g et le taux des Anti-Streptolysines 160 unités.

Durant les premiers jours de l'hospitalisation, l'évolution est très préoccupante, l'insuffisance cardiaque aigue réagit mal au traitement diurétique, Puis peu à peu, grâce au repos, au régime sans sel, aux diurétiques et digitaliques, enfin aux Corticoïdes administrés à la dose de 60 mg par jour,

l'état fonctionnel s'améliore : la dyspnée paroxystique nocturne, ainsi que la dyspnée de décubitus disparaissent, la dyspnée d'effort diminue nettement, mais les signes objectifs cardiaques demeurent inchangés. Devant le sombre pronostic que font porter les signes cliniques et l'importance de la cardiomégalie (rapport C. T. : 0, 60), avec la possibilité d'une durée de survie de 6 mois environ, la décision est prise de mettre ce malade aux Immuno-Dépresseurs.

Le traitement antérieur n'étant pas modifié, on ajoute de l'AZATHIOPRINE, à la dose de 180 mg par 24 heures, soit 3 mg par kilo de poids (la NFS et la numération des plaquettes demandées par paravent sont normales). Trois jours après le début du traitement immunodépresseur l'examen cardiaque trouve :

- un rythme régulier de 90/mn
- un galop pré-systolique
- le souffle systolique a disparu.

C'est en scopie que les modifications sont les plus nettes.

la cardiomégalie a considérablement régressé :

- le débord droit n'est plus noté
- l'arc moyen gauche est normal
- l'arc inférieur gauche a considérablement diminué (+) ; sa motilité est redevenue presque normale.
- la transparence pulmonaire est normale.

L'électrocardiogramme reste inchangé encore que la fréquence cardiaque soit nettement mpins rapide, de 90/mn.

Le malade sort alors du service avec la prescription d'un repos au lit de vingt heures environ par jour, un traitement diurétique et digitalique, 60 mg de Deltacortisone et 180 mg d'Azathioprine par jour.

Par la suite les contrôles trimestriels vont montrer une évolution parfaitement satisfaisante.

- Au 6ème mpis : fréquence cardiaque de 80/mn, disparition

du galop, silhouette cardiaque presque normale en scopie, avec seulement un discret allongement de l'arc inférieur gauche. A l'électrocardiogramme les troubles de la repolarisation ont disparu.

- Au 24 ème mois : le bilan cardiaque est pratiquement normal ; le patient reprend son travail.

Pendant les deux années de traitement, les seuls incidents notés sont : une chute du taux des plaquettes à 64. 000/mm3 qui a fait diminuer les doses d'Azathioprine à 150 mg/jour, à trois reprises une chute du taux des leucocytes au-dessous de 5. 000/mm3 ; la diminution transitoire des doses d'immunodépresseurs a été suivie d'une remontée rapide en 15 jours du nombre des globules blancs. La nuisance thérapeutique la plus sérieuse est venue du traitement corticoïde qui a amené, rapidement après son installation, un hypercorticisme clinique et biologique, nécessitant la diminution de la Delta-cortisone à 15 mg/jour.

Observation n° 2 : SAL... Albérico, 17 ans.

L'histoire pathologique de ce jeune Sicilien débute 6 mois avant son hospitalisation à la Clinique Cardiologique de l'Hôpital Boucicaut. Le début est brutal, lors d'une épidémie de grippe à Palerme : le jeune garçon a une fièvre à 38°5 avec céphalées, algies diffuses, qui font porter le diagnostic d'épisode grippal ; on lui donne une antibiothérapie banale et en 48 heures tous les signes ont disparu. Mais 8 jours plus tard apparait une dyspnée d'effort (à 3 étages), puis 2 jours plus tard encore, une dyspnée de décubitus avec orthopnée et réapparition de la fièvre. L'examen cardiaque montre une tachycardie régulière à 160/mn, une augmentation du volume cardiaque, l'électrocardiogramme comporte des troubles de la repolarisation avec sus-dénivellations de ST et ondes T diphasiques. L'hospitalisation est demandée au cours de laquelle un bilan biologique est pratiqué : la sérologie virale est négative, pas de signes d'infection streptococcique, les hémocultures sont négatives. Le patient reçoit un traitement diurétique et digitalique, ainsi qu'une corticothérapie (Delta-cortisone 30 mg/jour) et une antibiothérapie par l'association Erythomycine-Rifampycine. Le traitement poursuivi pendant 2 mois amène des alternances d'amélioration, puis de nouvelle aggravation.

Lors d'une nouvelle hospitalisation, quatre mois après le début des troubles, un nouveau bilan biologique reste négatif. La dyspnée de décubitus, la tachycardie avec galop, l'apparition d'un souffle systolique, l'augmentation de volume du coeur malgrè un traitement digitalo-diurétique et corticoïde, amènent à décider de l'hospitalisation dans le service du Professeur LENEGRE.

A l'entrée dans le service, l'état du malade est très préoccupant : la dyspnée permanente interdit le moindre effort, nécessite la présence de trois oreillers en décubitus.

- L'examen montre :

- à la palpation : un signe de Harzer, la pointe est perçue aux 4ème et 6ème espaces inter-costaux sur la ligne axillaire antérieure.
- à l'auscultation : une tachycardie régulière de 120/mn, un galop méso-diastolique bien espacé, un souffle systolique de pointe 2/10 irradiant dans l'aisselle, un éclat de B2 au foyer pulmonaire et aortique.
- les pouls périphériques sont perçus, la tension artérielle est de 9 - 6.
- De plus existe une hépatomégalie à 3 travers de doigt avec une pression veineuse moyenne de 24 cm d'eau, des épanchements pleuraux bilatéraux ; il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs.
- enfin les signes d'hypercorticisme sont nets : acné, purpura, vergetures.

La scopie objective :

- une cardiomégalie globale avec débord droit
- l'arc moyen gauche est allongé et rectiligne, l'arc inférieur gauche nettement allongé (++)
- les artères pulmonaires sont dilatées
- la transparence pulmonaire diminuée particulièrement autour des hiles ; le cul de sac droit est comblé.

Il y a donc une dilatation des quatre cavités cardiaques, mais prédominant sur le ventricule gauche.

Le tracé électrocardiographique associe :

- une tachycardie sinusale de 115/mn.
- un axe de QRS à + 30°.
- une onde P : 1,5 mm en D2. 9/100s en D2. Bifide en V1 avec un espace PR 15/100s.

- la durée de QRS est 8/100s avec onde Q3 ample
- l'indice de Sokolow : 42 mm
- T est aplati en D3.AVL.AVF. avec ST sous-décalé en V5. V6. soit : une tachycardie sinusale, une hypertrophie auriculaire gauche possible, une hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles de la repolarisation.

L'interrogatoire renseigne sur les antécédents familiaux : un arrière grand-père maternel serait mort à 44 ans avec un "coeur gonflé". et un grand-père maternel à 33 ans d'une "fièvre". Quant au jeune garçon il n'a aucun passé pathologique, tout au plus note-t-on que le volume cardiaque était considéré comme à la limite supérieure de la normale.

Les examens complémentaires sont alors entrepris pour essayer de trouver une étiologie à cette insuffisance cardiaque sévère et rapidement évolutive. Les réactions sérologiques virales (ornithose - Psittacose-virus APC, grippe A, B, D) sont négatives ;, le taux du complément est normal. La C. Réactiv-Protheine, ainsi que la fibrinémie sont normales, éliminant une infection streptococcique. Le fer sérique à 90 γ/l avec un taux de saturation de 30% élimine l'hémochromatose ; enfin une biopsie rectale permet d'écarter également une amylose. La biopsie musculaire est normale. Enfin on note les signes biologiques de l'Hypercorticisme.

Le diagnostic le plus probable est donc celui d'une myocardiopathie primitive et devant l'état précaire du malade déjà soumis à un traitement corticoïde depuis six mois, on décide de tenter un traitement par les immunodépresseurs. Aussi ajoute-t-on au traitement digitalo-diurétique et aux corticoïdes, l'Azathioprine à la dose de 3mg/kg soit 200 mg/24 heures.

Deux jours après le début du traitement, l'état fonctionnel s'améliore, la dyspnée diminue, le rythme cardiaque tombe à 80/mn, par contre les signes cardiaques et périphériques de l'insuffisance cardiaque globale subsistent. Jusqu'à la sortie du service, 10 jours plus tard, le patient

garde un rythme cardiaque inférieur à 100/mn; il part en convalescence pour un mois avec le traitement débuté dans le service. A son retour pour un bilan de contrôle, l'amélioration fonctionnelle est indiscutable : (peut-être faut-il donner sa part dans l'amélioration au régime sans sel strict pour la première fois), la dyspnée de décubitus a totalement disparu, la dyspnée d'effort persiste, mais permet au malade une courte promenade, que son état antérieur interdisait ; les éléments objectifs restent inchangés : souffle systolique, galop, cardiomégalie globale. Pendant le traitement, la numération formule ainsi que les plaquettes sont restées normales, par contre l'hypercorticisme persiste malgrè une diminution rapide des doses de Delta-cortisone.

Le jeune garçon rentre en Italie où il meurt subitement quelques jours après son retour.

Observation n° 3 : SAL... Fabio, 15 ans.

Ce garçon de 15 ans est adressé dans le service du Professeur LENEGRE en même temps que son frère dont l'histoire clinique est relatée dans l'observation précédente. Il s'agit de faire le bilan d'une cardiopathie apparue 10 jours après un épisode fébrile avec toux, courbatures, coryza. Cet épisode a eu lieu un mois avant son entrée dans le service et depuis cette date on constate une dyspnée d'effort, une tachycardie, un galop et une cardiomégalie. Aucun traitement n'a encore été institué.

Lors de l'examen, le patient n'est que très modérément gêné, il n'y a pas de dyspnée de décubitus, pas de paroxysmes nocturnes dyspnéïques.

- la palpation montre un étalement de la pointe du coeur au 3ème espace intercostal gauche.
- l'ausculatation, une tachycardie régulière de 110/mn, un bruit de galop protodiastolique, un bruit systolique endapexien qui est peut-être un souffle piaulant.
- l'hépatomégalie, modérée est à 1 travers de doigt, il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs. Les poumons sont le siège d'un oedème pulmonaire avec épanchement pleural droit.

A la scopie la cardiomégalie est globale (rapport cardio thoracique 0,55) avec un débord droit, l'arc moyen est convexe, l'arc inférieur gauche allongé (+ à ++) la transparence pulmonaire est diminuée avec scissurite à droite.

Les signes électrocardiographiques sont :

- une tachycardie sinusale de 110/mn
- AQRS + 80°
- P = 10/100s diphasique en V1 avec un PR à 14/100s
- QRS = 8/100s. avec un indice de Sokolow = 45 mm

Observation n° 4 : BAT... Jean, 41 ans.

Mr. BAT... employé au Gaz de France, est hospitalisé en Septembre 1970 au CHR d'Orléans pour des paroxysmes dyspnéiques nocturnes avec expectoration mousseuse et toux. L'examen montre l'existence d'une insuffisance cardiaque globale, sans qu'aucune cause évidente soit trouvée et le malade est adressé dans le service de Cardiologie de l'Hôpital Boucicaut pour le bilan de ce qui est vraisemblablement une insuffisance cardiaque primitive.

Lors de son hospitalisation dans le service du Pr. LENEGRE, le malade se plaint d'une dyspnée d'effort avec dyspnée de décubitus, crises dyspnéiques nocturnes.

L'examen trouve :

- une tachycardie régulière de 120/mn, avec un galop protodiastolique, un souffle systolique de pointe 2/10 irradiant dans l'aisselle ; la tension artérielle est de 12-9.
- une hépatomégalie à 4 travers de doigts, sans expansion systolique avec une turgescence veineuse spontanée (la pression veineuse est de 32 cm d'eau) et un reflux hépato-jugulaire. Il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs.

En scopie le coeur est globalement augmenté de volume avec un débord droit, l'arc inférieur gauche est allongé (++), atteignant presque la paroi thoracique ; en orientation obliques et tranverses, on note une hypertrophie bi-auriculaire ; la cinétique cardiaque est nettement diminuée.

Les signes électrocardiographiques sont :

- une tachycardie sinusale de 120 par minute avec extra-systoles ventriculaires induisant un rythme bi-geminé ;
- un axe de QRS à + 100°.

- une hypertrophie auriculaire gauche : P = 0, 09s
- une hypertrophie bi-ventriculaire (indice de Sokolow. Lyon = 14mm.)
- un bloc incomplet de la branche droite avec aspect rSr' V1, zone de transition en V5.
- un bloc incomplet de la branche gauche : la déflexion intrinsecoïde est de 0, 004s en V6.

L'interrogatoire ne trouve pas d'antécédents familiaux mais dans les antécédents du malade, une cardiomégalie isolée constatée depuis plusieurs années aux examens de médecine du travail. De plus, en 1955 on note un épisode étiqueté rhumatisme articulaire aigu avec douleurs et gonflement des articulations des genoux, mais sans qu'on ait parlé d'atteinte cardiaque ; le traitement fut alors Pencilline et Cortancyl. Le patient n'a jamais eu une tension élevée, et ne s'est jamais plaint de douleurs cardiaques. Par contre l'intoxication énolique est certaine.

Chez ce patient, tout suggère la myocardiopathie primitive, mais quelques atypies restent à préciser : le tracé électrique, comparé à celui pratiqué deux mois plus tôt montre une déviation nette de l'axe de QRS vers la droite, l'apparition d'un bloc incomplet de la branche droite, alors inexistant, une image d'hypertrophie bi-ventriculaire remplaçant l'image d'hypertrophie ventriculaire gauche, et la déviation vers la gauche de la zone de transition. L'explication de ces modifications électriques est en fait donnée par la découverte d'une thrombose veineuse d'un membre inférieur rendant très probable l'embolie pulmonaire. Par ailleurs, le souffle systolique de pointe peut signer une insuffisance mitrale rhumatismale, séquelle de la crise de rhumatisme articulaire aigu : en fait la discordance entre l'importance de l'insuffisance cardiaque et la discrétion du souffle amène à réfuter cette hypothèse.

Le bilan étiologique habituel des myocardiopathies est entrepris. La négativité des résultats vient confirmer le caractère primitif de la cardiopathie :

- les réactions sérologiques des affections virales sont négatives ;
- les anti-streptolysines sont à 70 unités;
- le dosage du fer sérique (75 γ pour 100ml) associé à un taux de saturation de la sidérophiline de 28 % élimine une hemochromatose,
- la recherche de cellules L.E. n'est pas concluante, il ne s'agit pas d'une maladie du collagène,
- la biopsie rectale ne montre pas d'amylose,
- enfin la négativité de l'épreuve de surcharge au tryptophane ne permet pas d'affirmer la relation entre l'atteinte myocardique et l'énolisme.

Quant aux explorations fonctionnelles, elles sont réduites au minimum en raison de l'état précaire du malade ; angiographie et cathétérisme confirment le diagnostic de myocardiopathie non obstructive, au plus haut degré d'insuffisance cardiaque. La coronarographie n'est pas pratiquée car un oedème aigue du poumon vient compliquer l'exploration angiographique.

Aucun traitement étiologique n'est donc possible, on met en route un traitement immunodépresseur par l'Azathioprine 2mg par kilo de poids soit 120 mg par jour auquel on associe une corticothérapie ; Delta-cortisone 60 mg par jour, on poursuit le traitement diurétique et digitalique. Après une semaine de traitement, l'état subjectif s'améliore considérablement, mais surtout la fréquence cardiaque a diminué, restant constamment inférieure à 100/mn ; après 1 mois et demi de traitement, le rythme est régulier à 88 par minute, le galop de pointe n'apparait plus qu'à l'effort et si, en scopie, le volume cardiaque reste inchangé, les troubles de la repolarisation, à type de sous-décalage de ST en précordiales gauches ont disparu. Deux mois après le début du traitement, le taux des plaquettes sanguines chute à 76.000 par mm3 et malgrè l'absence de purpura, on juge plus prudent de suspendre les immuno-dépresseurs, tout en poursuivant la corticothérapie aux mêmes doses.

Le malade est alors renvoyé chez lui avec la prescription d'un repos au lit de vingt heures sur vingt quatre, un traitement diurétique et digitalique et de la Delta-Cortisone à raison de 60 mg par jour.

Un nouvel examen cardio-vasculaire est pratiqué un mois et demi après la sortie, on note à nouveau une tachycardie régulière de 120 par minute, avec réapparition du galop, pré-systolique, le volume cardiaque est inchangé, les troubles de la repolarisation ont réapparu en précordiales gauches. Le taux des plaquettes sanguines étant de 170.000 par mm3, on reprend l'Azathioprine à raison d'1 mg par kilo de poids, malheureusement en ambulatoire sur le désir du malade. Celui-ci est hospitalisé à nouveau en urgence, trente jours plus tard pour une suspicion de thrombose veineuse des membres inférieurs qui nécessite une héparinothérapie. A l'entrée, le rythme est régulier de 90/mn le galop pré-systolique persiste. Quatre jours après son entrée, le malade meurt subitement après avoir fait des épisodes de fibrillation auriculaire, puis de bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré avec troubles de la conduction intra-ventriculaire.

L'autopsie est pratiquée malheureusement tardivement : elle confirme l'existence d'une embolie pulmonaire semi-récente, trouve un coeur typique de myocardiopathie primitive, gros, flasque, mou, sans hypertrophie de la paroi myocardique, sans lésions de sclérose ; l'anneau mitral est dilaté, mais les valvules sont saines et indemnes de toute lésion rhumatismale enfin les artères coronaires sont normales. L'étude microscopique est rendue impossible par l'importance de la cytolyse.

Observation n° 5 : COI... Jack, 37 ans.

C'est en 1966 qu'un bilan cardio-vasculaire pratiqué en raison d'une asthénie intense trouve chez Mr. COI... Chef de chantier âgé de 35 ans, une cardiomégalie. Cette cardiomégalie est totalement isolée et ne donne aucun trouble fonctionnel. Deux ans plus tard, en Août 1968, devant l'existence d'une tachycardie sinusale, il est rpescrit du Propranolol ; quelques minutes après la première prise, apparait un grand collapsus et le malade est hospitalisé au C.H.R. d'Orléans. La responsabilité du bêta-bloquant dans lecollapsus est prouvée par l'absence de toute autre cause et par l'efficacité de Isoprotérénol qui en quelques gouttes fait disparaitre le collapsus résistant aux autres drogues. Le diagnostic de myocardiopathie primitive est fortement suspecté et le malade est adressé dans le service de cardiologie du Pr. LENEGRE pour confirmation du diagnostic.

Le bilan d'entrée, en Octobre 1968, montre l'absence de signes fonctionnels : pas de dyspnée d'effort, ni de décubitus, pas de crises dyspnéiques nocturnes, ni toux, ni expectoration, pas de palpitations. Pourtant les signes objectifs sont évidents :

- à la palpation, le choc de pointe est perçu au 5°.6°.EICG ; il existe un signe de Harzer.
- à l'auscultation, le rythme est régulier de 120 par minute, on entend à la pointe un souffle systolique 3/10 en jet de vapeur, irradiant dans l'aisselle, d'insuffisance mitrale, et un galop de sommation.
- enfin il existe des signes périphériques d'insuffisance cardiaque : râles crépitants des bases, hépatomégalie à 3 travers de doigt avec reflux hépato-jugulaire etturgescence veineuse spontanée, oedèmes des membres inférieurs.

A la scopie, le coeur est globalement augmenté de volume (++) avec :

- allongement de l'arc inférieur gauche (++) signant une hypertrophie ventriculaire gauche :
- un débord droit (+ à ++)

- en oblique antérieure droite, une hypertrophie auriculaire gauche ;
- la transparence pulmonaire est nettement diminuée.

L'électrocardiogramme montre :

- une tachycardie sinusale de 110 par minute.
- un axe de QRS à + 60°
- un microvoltage de QRS en dérivations standard
- une hypertrophie bi-auriculaire
- un bloc incomplet de la branche gauche
- des troubles de la repolarisation avec inversion de T en D1, D2 et précordiales gauches.

Dans les antécédents, il n'y a ni douleur thoracique d'effort, ni hypertension artérielle, pas d'infection récente ; le patient était bien portant jusqu'en 1966 ; enfin aucun antécédent familial n'est trouvé.

Le bilan étiologique élimine successivement : une hemochromatose (le fer sérique est à 105 γ% avec un taux de saturation de la sidérophiline de 28 %) une infection virale (la sérologie est négative pour les Coxsakies , les Rickettsies et les Néo-Rickettsies), une amylose, enfin une collagénose (la recherche de cellules L.E. à plusieurs reprises, notamment est négative).

Un traitement diurétique et tonicardiaque est alors prescrit au malade ainsi qu'un long repos. L'état reste stationnaire pendant deux années, au terme desquelles malgrè l'absence de tout signe fonctionnel, on constate l'augmentation nette du volume cardiaque. Le traitement immunodépresseur est,alors entrepris à la dose de 100 mg par 24 heures auxquels sont associés 60 mg de Delta-cortisone. Au bout de 10 jours d'hospitalisation le malade sort sur sa demande : l'état cardiaque à la sortie est inchangé. Les contrôles mensuels ne montrent aucune amélioration objective mais la tolérance fonctionnelle est bonne. Toutefois, cinq mois après le début du traitement, s'installe une poussée d'insuffisance cardiaque avec apparition d'oédèmes des membres inférieurs ; il existe par ailleurs un hypercorticisme évident, aussi décide-t-on

d'une nouvelle hospitalisation. A l'entrée dans le service de Cardiologie, les doses d'Azathioprine sont augmentées à 200 mg par 24 heures, la corticothérapie est réduite progressivement ; on note alors la disparition des oedèmes des membres inférieurs, la fréquence cardiaque est constamment inférieure à 100/mn mais le reste du bilan cardiaque est inchangé. Neuf mois après le début du traitement immunodépresseur le bilan cardiaque est inchangé ; aucun incident secondaire à la thérapeutique n'a été noté.

II - ANALYSE DES OBSERVATIONS -

A - Tableaux récapitulatifs -

1 - Etat cardiaque au début du traitement -

a) Examen :

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
Tachycardie	120/mn	120/mn	110/mn	120/mn	110/mn
Galop de pointe	proto-diastolique	méso-diastolique	proto-diastolique	proto-diastolique	de sommation
Souffle systolique	1/10	2/10	1/10	3/10	3/10
Hépatomégalie	4 travers	2 travers	1 travers	4 travers	4 travers
Oedème M. I.	+	0	0	0	+
b) Signes fonctionnels					
D.E.	+	++	0	+	0
Dyspnée décubitus	+	+	0	+	0
D.P. nocturnes	+	+	0	+	0
Hépatalgies	+	+	0	0	0
c) Scopie :					
Cardiomégalie	++	++	+ à ++	++	++
Rap.Cthoracique	0,60	0,65	0,55	0,55	0,65
A.I.G.	++	++	++	++	++
D.D.	+	+	+	+	+
d) Electrocardiogramme :					
Tachyc. Sinusale	120	120	110	120	110
H.A.G.	+	+	+	+	+
H.V.G.	+	+	+	+	+
Trbles de repol.	+	+	+	+	+
Trbles conduction-Intra ventriculaire	H. BAG. BID	0	0	BIG BID	BIG

2 - Résultats à la fin de l'observation -

a) Signes fonctionnels :

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
D.E.	0	+	0	0	0
Dyspnée décubitus	0	0	0	0	0
D.P. nocturne	0	0	0	0	0
b) Examen :					
Fréquence cardiaque	80	100	70	90	120
galop de pointe	0	+	0	à l'effort	+
souffle syst.	0	inchangé	0	inchangé	inchangé
c) Scopie :					
cardiomégalie	+	++	+ à ++	++	++
rapport cardio-thoracique	0,52	0,65	0,55	0,58	0,65
d) Electrocardiogramme :					
rythme cardiaque	80	105	70	90	120
H.A.G.	discrète	+	+	+	+
H.V.G.	mineure	+	+	+	+
trbles de repol.	0	0	0	+	+
conduction intra trbles ventriculaire	+	0	0	+	+

3) Date de la modification par rapport au début du traitement :

signes fonctionnels	3è j.	1 mois	-	8è j.	-
Tachycardie	3è j.	2è j.	8è j.	-	-
Galop	6è. mois	-	Ier mois	-	-
Vol. Card.	3è j.	-	-	-	-
Electrocardiogramme	6è. mois	-	-	-	-

4 - Incidents du traitement :

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
Digestifs	0	0	0	0	0
Diminution des Leucocytes	+	0	0	0	0
Diminution des plaquettes	0	+	0	+	0
Infectieux	0	0	0	+ (mycose)	0

5 - Traitements antérieurs :

Diurétique	+	+	0	+	+
Toni-cardiaques	0	+	0	0	0

Tous les traitements ont été poursuivis après le début de l'IMUREL

6 - Incidents de la corticothérapie :

Hypercorticisme	+	+	+	+	+
Délai d'apparition	6 mois	3 mois	1 mois	2 mois	3 mois
Douleurs gastriques	0	0	0	0	0

B - Commentaires -

1 - L'analyse des observations - montre que tous les malades sont en insuffisance cardiaque globale au début du traitement ; toutefois l'importance de la gêne qui en résulte et le degré de cette insuffisance cardiaque ne sont pas les mêmes pour tous : en effet, trois de ces patients ont des signes fonctionnels tels (en particulier la dyspnée dûe au sub-oedème pulmonaire) que toute activité leur est interdite ; par contre deux autres ne se plaignent de rien. L'examen cardio-vasculaire, ainsi qu'il est de règle, est tout à fait stéréotypé : on trouve chez tous la tachycardie et le galop, le souffle systolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle, l'hépatomégalie importante qu'accompagnent les signes veineux de l'insuffisance cardiaque. A la radioscopie, la cardiomégalie est globale, très accentuée, le rapport cardio-thoracique quand il a pu être noté est toujours supérieur à 0,55, l'électrocardiogramme traduit dans tous les cas une hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauches, des troubles de la repolarisation ventriculaire et chez les trois sujets les plus âgés, des troubles de la conduction intra-ventriculaire. La recherche étiologique s'est bien entendu, avérée négative, mais il faut remarquer le début fébrile dans trois cas au cours d'un épisode étiqueté grippal ou viral ; toutefois les dosages sérélogiques, dans l'observation n° 2 au moment de l'épisode initial, dans toutes au décours de l'épisode initial, n'ont nullement mis en évidences d'anti-corps anti-virus ; on peut également noter l'existence d'une intoxication éthylique chez les trois malades adultes (obs. n°1, n°4, n°5) ; enfin dans quatre des cinq observations, une cardiomégalie isolée est constatée plusieurs années avant le début des troubles. Tous les patients ont un traitement diurétique, et digitalique depuis plusieurs mois avant la mise en route du traitement immuno-dépresseur. L'un d'entre eux (obs. n°2) est traité par les corticoïdes depuis 6 mois.

2 - Analyse des résultats - Constamment apparait une amélioration des signes fonctionnels, avec disparition complète de ceux-ci dans deux cas ; dans un cas (obs. n°2), l'état du malade, très préoccupant à son entrée, s'est

amélioré au point de lui permettre de reprendre la marche. Dans 4 cas, l'action sur la fréquence cardiaque est nette : constamment au-dessus de 110/mn , avant le début du traitement, le rythme cardiaque est inférieur à 100/ mn dans 4 des 5 cas, égal ou inférieur à 80/mn dans 2 de ces 4 cas. Le galop de pointe, noté chez les 5 patients, disparait dans 2 cas et n'apparait plus qu'à l'effort dans un autre cas ; le souffle systolique disparait dans 2 cas, demeure inchangé dans les 3 autres.

Le volume cardiaque ne se modifie que dans un seul cas, où la diminution de la cardiomégalie est rapide et spectaculaire. Qaunt aux signes électrocardiographiques témoignant de l'hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauches ou des troubles de la conduction intra-ventriculaire, ils ne sont pas modifiés par le traitement, seuls s'atténuent les troubles de la repblarisation ventriculaire qui disparaissent dans 2 cas, s'améliorent dans un autre cas.

La rapidité d'apparition des modifications cliniques après le début du traitement est remarquable ; en effet, c'est le rythme cardiaque qui parait réagir le plus vite aux drogues : dans 3 cas au bout de 8 jours. Les signes fonctionnels s'amendent dans 2 cas dès le 8ème jour, dans un cas après un mois de traitement. Le galop de pointe et le souffle systolique ne sont plus entendus après un mois de traitement. Les troubles de la repolarisation sont plus lents à disparaitre. Dans notre observations priviligiée (n°1) c'est dès le 3ème jour du traitement que l'amélioration, très nette, est constatée, le retour à un état cardio vasculaire pratiquement normal ayant lieu au 6ème mois.

Le traitement semble parfaitement toléré, même pendant un temps relativement long (24 mois, 9 mois). Il ne donne pas de troubles digestifs. Les incidents hématologiques sont discrets et inconstants ; chute des plaquettes sanguines, sans traduction clinique et normalisation après un mois d'arrêt du traitement environ, dans 2 cas, diminution du nombre de leucocytes à 3000/mm3 à plusieurs reprises, réparée en quinze jours dans un

cas (obs. n°1), aucune incidence sur les érythrocytes. Quant aux indicents infectieux, ils ont été observés chez un malade (mycose) et bien jugulés par un traitement approprié. Par contre les incidents de la corticothérapie sont constants et précoces : hypercorticisme dès le premier mois du traitement dans les 5 observations.

De nos cinq malades, trois sont morts subitement après 1 mois de traitement (obs. n° 2), 2 mois de traitement (obs. n° 3), et 6 mois de traitement (obs. n°4). Ceci met encore en lumière la gravité du pronostic de la myocardiopathie idiopathique non obstructive.

III - DISCUSSION -

A - Effets du Traitement -

Après analyse des résultats obtenus dans les cinq observations que nous avons détaillées, il semble donc que les immunodépresseurs exercent une action bénéfique sur la tolérance et les signes fonctionnels de la maladie, procurant ainsi un confort au malade. Ils agissent également sur la fréquence cardiaque par un mécanisme qui n'apparait pas clairement. (Le mécanisme anti-inflammatoire ne peut être retenu puisque les corticoïdes anti-inflammatoires puissants, n'influent pas sur le rythme cardiaque) ; la fonction myocardique elle-même doit être améliorée puisque, dans certains cas, galop de pointe et souffle systolique disparaissent. Toutefois, mise à part notre première observation, la persistance de la cardiomégalie et des perturbations électrocardiographiques signe la pérénité de l'atteinte myocardique. Seul donc, notre premier malade a bénéficié d'une rémission presque complète, rapide et suffisamment durable pourlui permettre de reprendre une activité professionnelle. Son espérance de vie, après l'apparition de l'insuffisance cardiaque globale, était d'un an (25) : deux ans après le début du traitement, son état cardio-vasculaire est tout à fait satisfaisant. Dans une autre observation, malgrè le peu de changement du bilan cardiaque objectif, nous avons obtenu une bonne tolérance fonctionnelle pendant un an. Nous n'avons pu, malheureusement, éviter trois morts subites, dont la cause nous est inconnue, troubles du rythme cardiaque ou accident thrombo-embolique.

La responsabilité des immunodépresseurs dans l'amélioration clinique nous semble pouvoir être retenue. Certes ont contribué à cette amélioration, le repos prologné au lit, qui nous parait un élément important du traitement, l'observance d'un régime sans sel strict, la prise de diurétique et de digitalique, mais l'on peut observer que tous les patients étaient déjà traités, parfois depuis plusieurs mois, et certains d'entre eux dans un service de cardiologie, sans qu'aucun effet ait été noté. Par ailleurs, la modification des signes cliniques, ainsi que nous l'avons exposé plus haut, est survenue très tôt

après l'institution du traitement immunodépresseur, sans qu'aucun changement dans les autres thérapeutiques n'intervienne. Dans un des cas (obs. n°2) une corticothérapie avait été prescrite depuis 6 mois, qui n'avait pas modifié sensiblement l'état clinique.

Enfin, il faut dire que les malades que nous avons traités par les immunodépresseurs, étaient tous dans un état immédiatement préoccupant, en grande insuffisance cardiaque globale, que certains d'entre eux ont été traités par ces drogues en désespoir de cause et que donc la sévérité des lésions myocardiques ne laissait guère d'espoir quant à l'évolution.

B - Discussion -

Il est certain que toutes les myocardiopathies en apparence primitives ne sont que l'expression clinique de proeessus pathologiques divers : il en est pour preuve les différentes formes anatomiques. Mais il ne semble pas que l'allure évolutive permette de conclure de la forme anatomique, aussi tant que l'étude histologique et immunologique du vivant du malade reste d'exception, le traitement sera essentiellement empirique. On a vu en effet que les seuls dosages sérologiques et les recherches d'Anti-Corps Anti-Coeur n'ont de valeur absolue, ni positives, ni négatives.

Si la myocardiopathie est bien une maladie auto-immune, nous ne savons par ailleurs quel est le mécanisme de l'action des immunodépresseurs ; ils interviennent très tard dans l'évolution de la maladie auto-immune longtemps après l'épisode primaire, aussi doit-il s'agir de l'induction d'une "tolérance immunitaire" (ce qui expliquerait la rapidité de leur action), et non d'une action directe sur la formation d'anti-corps. Cette notion débouche sur deux observations pratiques : le choix de la date d'arrêt du traitement et le contrôle du taux des leucocytes, ou plus spécialement des lymphocytes. En effet, s'il y a là bien un mécanisme de tolérance immunitaire, celle-ci disparait quelques jours après l'arrêt du traitement, d'où la nécessité de poursuivre

ce dernier sans interruption. Par ailleurs, le témoin de la dépression immunitaire, est, pour nous, le taux des lymphocytes sanguins : un abaissement net de ce taux à 3.000 ou4.000/mm3 serait le gage d'une immunodépression satisfaisante (seul notre premier malade eut à plusieurs reprises une chute significative de ses lymphocytes). Au long cours, nous ne pouvons prévoir les effets du traitement, son influence sur la durée de la survie, non plus que son incidence sur les morts subites. Il serait bon également de comparer les résultats obtenus avec d'autres traitements, en particulier corticoïde (25) qui semble assurer des rémissions plus nombreuses et de meilleure qualité, mais nonallonger le cours de l'évolution.

Restent à évaluer les risques et les inconvénients de la thérapeutique. Dans nos observations, les incidents hématologiques, digestifs et infectieux sont mineurs, grâce au respect des conditions de prescription et à une surveillance régulière de la numération formule sanguine. Les incidences génétiques sont encore difficiles à évaluer chez l'homme : la possibilité d'aberrations chromosomiques, source de mutation génétique pour la descendance, impose toutefois une contraception pendant la durée du traitement et les mois qui suivent l'arrêt du traitement. On pourrait envisager de pratiquer des caryotypes chez les sujets traités afin de détecter toute anomalie du matériel génétique. Quant au risque lointain d'apparition de cancers, il ne peut être affirmé dans l'état actuel de nos connaissances. En définitive les drogues immunodépressives semblent grévées de moins de phénomènes secondaires que les corticoïdes qui induisent très fréquemment un hypercorticisme.

Force nous est de conclure que l'étude des cinq observations essentiellement retrospective, ne permet pas de répondre avec certitude à toutes lés questions posées. Nous constatons qu'un de nos malades a survécu dans de bonnes conditions au prix d'inconvénients mineurs. Compte tenu de l'histoire naturelle des myocardiopathies primitives, il semble juste d'envisager une complément d'étude de ce traitement.

C - Proposition d'étude du traitement immunodépresseur -

Afin de comparer les effets des divers traitements, les

malades porteurs de cardiomyopathies non obstructives pourraient être répartis en lots égaux en fonction du stade de l'insuffisance cardiaque : A l'intérieur de ces lots seraient créés trois groupes : le premier traité uniquement par des thérapeutiques symptomatiques diurétiques et digitaliques, au second on ajouterait une corticothérapie, le dernier bénéficierait de plus d'un traitement immunodépreseur..

L'évolution serait suivie sur des paramètres fixés par avance, tant cliniques : signes fonctionnels, examen cardiaque, que radiographique, volume du coeur mesuré par le rapport cardio-thoracique et électrocardiographique. La surveillance de la pression veineuse centrale serait par ailleurs un bon reflet du degré de l'insuffisance cardiaque.

La dépression de l'immunité serait contrôlée par la baisse du taux des lymphocytes sanguins et les doses des drogues fixées de façon à maintenir 3.000 à 4.000 lymphocytes par mm3 pendant la durée du traitement.

Les résultats seraient appréciés sur la tolérance fonctionnelle de la maladie, la régression des signes de l'insuffisance cardiaque, la diminution du volume du coeur, la durée de la survie et enfin l'incidence sur la fréquence ce la mort subite.

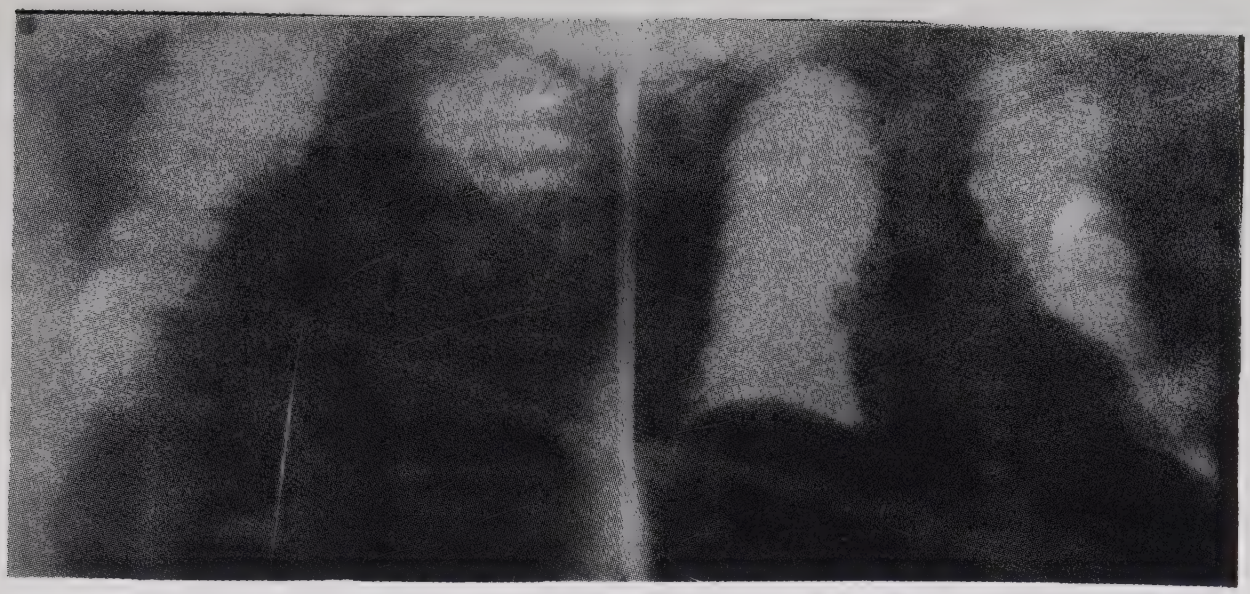
Seule, cette étude systématique permettrait, dans l'attente d'une thérapeutique véritablement étiologique de décider du mode de traitement le plus approprié. En effet, l'importance actuelle des myocardiopathies (5% au moins des cardiopathies pour Mr. LENEGRE), leur extrême sévérité, le problème social qu'elles posent en invalidant totalement des sujets encore actifs, interdisent de se désintéresser de leur traitement.

PIC. . Pierre

Avant traitement : 30.5.1969

Après 6 mois de traitement : 17.11.1969

Après 15 mois de traitement : 21.9.1970



PIC... Pierre

à gauche : avant traitement

à droite : 15 mois après traitement.

CONCLUSION

La durée moyenne de survie des malades atteints de myocardiopathies primitives non obstructives, dans l'expérience de la Clinique Cardiologique de l'Hôpital Boucicaut, est d'un an après l'installation de l'insuffisance cardiaque globale, Le traitement corticoïde dans cette même expérience, ne semble pas prolonger ce délai.

Cinq malades atteints de myocardiopathies primitives non obstructives ont été traités par les immunodépresseurs. L'AZATHIOPRINE a été utilisée à la dose de 2 à 3 mg/kg/24 heures et administrée de façon continue pendant toute la durée d'observation. La numération des leucocytes et des plaquettes fut surveillée toutes les semaines pendant le premier mois puis ultérieurement tous les mois. (En cas de baisse importante de ces éléments il est nécessaire de diminuer temporairement la dose). Dans trois cas, le temps de survie n'a été influencé par ce traitement et les malades sont morts respectivement six mois, quatre mois, neuf mois, après l'apparition des premiers signes d'insuffisance cardiaque. Deux malades, en revanche, ont bénéficié d'une rémission durable. Le volume cardiaque de l'un a regressé de façon très importante alors que disparaissent les signes de l'insuffisance cardiaque : après deux ans et demi, la rémission reste de bonne qualité. Chez le second, il n'y a pas eu de modification significative du volume cardiaque, mais après un an, aucun signe périphérique d'insuffisance cardiaque n'a réapparu. Donc l'évolution de ces deux cas a été plus favorable et plus longue que ne le laissait prévoir le degré de l'insuffisance cardiaque.

Ces résultats, compte tenu de la sévérité du pronostic dans les myocardiopathies idiopathiques et de l'échec des thérapeutiques jusqu'alors employées, justifient l'emploi des drogues immunodépressives, au prix d'inconvénients iatrogènes mineurs. Cependant pour juger définitivement de la valeur de ce traitement, il sera nécessaire de faire, sur une plus grande échelle, une étude comparative, systématique entre les cas traités selon la méthode classique et ceux auxquels sera appliqué le traitement immunodépresseur.

BIBLIOGRAPHIE

---

1 - AMIEL J. - L'Immunodépression -
Cah. Méd. 11 : 383-88.1970

2 - ANDRY J.P. - Sur les Anti-corps anti-organes
Thèse Médecine - Paris V Necker - 1970

3 - AUERBACH C. - The Chemical production of mutations
Science, 158 : 1141. 1967

4 - AUZEPY P., GROSGOGEAT Y., BOUSQUET O. - Les myocardiopathies chroniques non obstructives - Schéma clinique et enquête cardiologique .
La Revue du Praticien, 20 : 153.1970

5 - BACH J.F. - Les Immunodépresseurs
Vie Médicale, 50 : 180.1969

6 - BLANCHE D. - Le concept de maladie avec auto-immunisation - Revue de la littérature .
Thèse Médecine - Paris 1965

7 - CAMP T.F., HESS E.V., CONWAY G., FOWLER N.O.
Immunologic findings in idiopathic cardiomyopathy
Am. Heart J. 77 : 610.618.1969

8 - DEMANGE J. - Contribution à l'étude anatomo-clinique des insuffisances cardiaques idiopathiques.
Thèse Médecine. Paris.1962.

9 - DONEA M. - Les Immunodépresseurs
Mémoire pour le titre d'Assistant étranger, 263 - Paris 1967.

10 - DORMONT J. - La chimio-thérapie immuno-dépressive
Cahiers Médicaux Lyonnais - 46 : 671.1970

11 - DUHEILLE J., PETITIER H., FAIVRE G. - Aspects actuels de l'auto-immunité cardiaque.
Cah. Coll. Méd. Hop. Paris, 8 : 1091-8-1967

12 - FEJFAR Z. - Cardiomyopathies. An international problem.
Cardiologia, 52 : 9. 1968

13 - FLETCHER G.F., WENGER N.H. - Auto-immune Studies in patients with primary myocardial disease.
Circulation, 37 : 1032.1968

14 - FORMAN J. - Etude hamodynamique des myocardiopathies chroniques non obstructives.
Réunion de la Société Française de Cardiologie de Nantes-La Baule.
Juin 1971.

15 - FOWLER N.O. - Classification et diagnostic différentiel des cardiomyopathies
Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire 7 ; 5.1964.

16 - FRIEDBERG C.K. - Maladies du coeur. 3ème édition
Tome II : 1119, 1149. Editions Maloine.1969.

17 - GAY J. L'électrocardiogramme dans les myocardiopathies chroniques non obstructives
Réunion de la Société Française de Cardiologie - Nantes-La Baule
Juin 1971.

18 - GIARD P., CRINQUETTE J. - Cardiomyopathies radiothérapiques
Mécanisme pathogénique par auto-anti-corps.
Sem. Hop. Paris. 46 : 923-8.1970.

19 - GILGENKRANTZ S., WEBER M., GRANDIDIER M., BEUREY J. -
Immunodépresseurs et cytogénétique
Communication à la Sté Française de Dermatologie et de Syphilligraphie.

20 - GODEAU P., DI MATTEO J., LENEGRE J., PEQUIGNOT H. -
Conduite à tenir en présence d'une insuffisance cardiaque d'allure primitive.
Presse Médicale76 : 1429 - 1968.

21 - GROSGOGEAT Y. - Les Myocardiopathies non obstructives en apparence primitives. III.
Aspects ultra structuraux
Concours Médical 93 : 5387.1971.

22 - GROSGOGEAT Y., LUXEREAU P., FACQUET J. - Les Myocardiopathies primitives non obstructives - Schéma clinique et enquête cardiologique.
Revue du Praticien - 20 : 153 - 1970

23 - HALPERN B. - Les Substances immunodépressives et leur mécanisme d'action.
Les Immuno-dépresseurs - Société Française d'Allergologie
VIII° journées nationales - Nancy 1969 - l'Expansion Editeur.

24 - HIMBERTJ. - Cardiopathies primitives de l'adulte.
Presse Médicale - 74 : 2151 - 1966.

25 - HIMBERT J. - Evolution de la Myocardiopathie primitive
Réunion de la Société Française de Cardiologie - Nantes-La Baule.
Juin 1971.

26 - HIMBERT J., GAY J., PARAISO N. - Cardiopathies ischématiques et insuffisances cardiaques apparemment primitives
Presse Médicale 78 : 1065 - 1970.

27 - KAPLAN M.H., FRENGLEY J.D. - Autoimmunity to the heart in cardiac disease - Current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, postcardiotomy and post-infarction syndromes and cardiomyopathies.

28 - KAPLAN M.H., MEYESERIAN M., KUSHNER I. - Immunologic Studies of Heart Tissue : IV. Sérologic Réactions with Human Heart Tissue as Revealed by Immunofluorescent Méthods : Isoimmune, Wassermann, and Autoimmune Reactions.
J. Exp. Méd. 113 : 17.1961.

29 - LAMOTTE M, SEGRESTAA J.M., CAULIN C., - Tentative de thérapeutique immunodépressive au cours des cirrhoses éthyliques.
Sem. Thérapeutique 44 : 219 - 221. 1968.

30 - LENEGRE J. - Conceptions et classification des maladies du myocarde
Revue du Praticien 20 : 141.1970.

31 - LEVITSKY S., PARKS L.C., WILLIAMS W.H., MORROW A.G. -
Inhibition of expérimental cardiac hypertrophy by azathioprine
Surgery 68 : 536-40.1970.

32 - MATHE G. - L'Immunodépression par l'irradiation totale et les cytostatiques chimiques.
Concours Médical 91.55.1969

33 - MIKOL C., PAUPE J. - Les maladies avec auto-anti-corps
Presse Médicale - 72 : 2453 . 1964.

34 - MOULIAS R. - Immunopathologie cardiaque
IMMEX 329.1969

35 - PERRIN A;. LOIRE R. - Classification anatomique des Cardiomyopathies non obstructives.
La Revue du Praticien 20 : 227.1970.

36 - PROCTOR-HARVEY W., SEGAL J.P., GUREL T. - Les aspects cliniques des maladies primitives du myocarde
Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire - 7 : 25.1964.

37 - RABIN E.R., MELNICK J.L. - La myocardite aigue expérimentale
Acquisitions nouvelles en Pathologie Cardio-vasculaire 7 : 25.1964

38 - RAMSEN H.W., SBAR S., ELLIOT L.P., ELIOT R.S. -
The differential diagnosis of restrictive myocardiopathy and chronic-constrictive pericarditis wuithout calcification. Value of coronary arteriography.
Am. J. of Cardiology. 25 : 635.1970.

39 - RAYBAUD C. - Utilisation des Immunodépresseurs en Pédiatrie -
Marseille Médical. 104 : 431.1967

40 - REVILLARD J.P. - Les déficits de l'Immunité cellulaire
Lyon Méd. 224 : 1.9.1970

41 - SANDERS C.V. - Primary Myocardial Disease : the présence of bound gamma globulin in ventricular muscle (Abstr.)
Circulation 28 : 797.1963

42 - SUTTON G.C., DRISCOLL J.F., GUNNAR R.M., TOBIN Jr. -
La médiastinotomie exploratrice dans la maladie primitive du myocarde
Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire 7 : 97.1964

43 - TRAEGER J. - Immunologie de transplantation
J. Ur. Nephrol. Paris - Supp. 12 : 297.1969

44 - TRICOT R. - L'Angiocardiographie des cardiomyopathies chroniques non obstructives
Réunion de la Sté Française de Cardiologie - Nantes-La Baule-Juin 1971.

45 - VARNAUSKAS E., IVEMARK B., PAULIN S -
Obscure Cardiopathies with coronary artery changes.
Am. J. of Cardiology 19 : 531.1967

46 - WATSON J.D. - Biologie moléculaire du gène -
Ediscience. Paris. 1968.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

P[illegible] P MAURICE

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

.MILLIEZ

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET